

**5-butyl-and5-pentyl-picolinic acids active - as dopamene- $\beta$ -hydroxylase inhibitors**

**Publication number:** DE2049115  
**Publication date:** 1972-04-13  
**Inventor:**  
**Applicant:**  
**Classification:**  
- international: A61K31/44; A61K31/44;  
- European: A61K31/44  
**Application number:** DE19702049115 19701006  
**Priority number(s):** DE19702049115 19701006

[Report a data error here](#)

**Abstract of DE2049115**

5-n.Butyl- and 5-n.pentyl-picolinic acids active as dopamine-beta-hydroxylase inhibitors The title cpds. are hypotensives. They may be administered with 3-(3,4-dihydroxyphenyl) L-alanine (I) for the treatment of Parkinsons disease. They reduce the necessary dose of (I) and suppress the hypertension normally associated with use of (I).

---

Data supplied from the [esp@cenet](mailto:esp@cenet) database - Worldwide

## BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



Deutsche Kl.: 30 h, 2/03

## Behördeneigentum

## Offenlegungsschrift 2 049 115

Aktenzeichen: P 20 49 115.0

Anmeldetag: 6. Oktober 1970

Offenlegungstag: 13. April 1972

Ausstellungsriorität: —

⑯ Unionspriorität

⑰ Datum: —

⑱ Land: —

⑲ Aktenzeichen: —

⑳ Bezeichnung: Therapeutische Zubereitung

㉑ Zusatz zu: —

㉒ Ausscheidung aus: —

㉓ Anmelder: Zaidan Hojin Biseibutsu Kagaku Kenkyu Kai, Tokio

㉔ Vertreter gem. § 16 PatG: Bahr, H., Dipl.-Ing.; Betzler, E., Dipl.-Phys.; Herrmann-Trentepohl, W., Dipl.-Ing.; Patentanwälte, 4690 Herne und 8000 München

㉕ Als Erfinder benannt: Umezawa, Hamao, Tokio; Nagatsu, Toshiharu, Nogoya, Aichi (Japan)

196. B 81. - 1. 36174

T 2 049 115

ORIGINAL INSPECTED

Dipl.-Ing. R. H. BAHR  
Dipl.-Phys. T. BEITZLER  
Dipl.-Ing. W. H. FRANZ-TRIEPOHL  
• • • • •  
0000-München 11, arzenacher-Straße 17

Sch/G1

M 2525

ZAIDAN HOJIN BISEIBUTSU KAGAKU KENKYU KAI, Tokyo / Japan

---

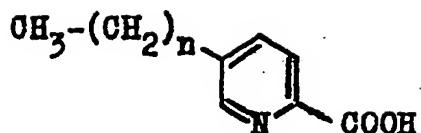
### Therapeutische Zubereitung

---

Die Erfindung betrifft neue therapeutische Zubereitungen, die eine therapeutische Wirkung auf die Parkinson'sche Krankheit ausüben. Insbesondere befasst sich die Erfindung mit 5-Butyl- und 5-Pentylpicolinsäure sowie ihren Salzen, welche die Wirkung besitzen, Dopamin- $\beta$ -hydroxylase zu inhibieren. Außerdem fallen in den Rahmen der Erfindung Formulierungen unter Verwendung dieser Verbindungen als therapeutisch wertvolle Zubereitungen.

Die aktiven Verbindungen, welche die  $\beta$ -Hydroxylierung von Dopamin erfindungsgemäss inhibieren, können als 5-Alkylpicolinsäuren der Formel

- 2 -



identifiziert werden, worin n für 3 oder 4 steht. Je nach den sauren und den basischen Gruppen bilden diese aktiven Verbindungen Salze. In den Rahmen der Erfindung fallen auch die Salze dieser Verbindungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind dann aktiv, wenn sie oral, rektal oder parenteral verabreicht werden. Um eine ausreichende Absorption sowie eine günstige therapeutische Wirkung zu gewährleisten, werden sie vorzugsweise in geeignete übliche Träger eingemengt, beispielsweise in raffinierten Zucker, in Lactose, Stärke, Calciumcarbonat, Kokosnussöl oder dergleichen. Werden diese Verbindungen subkutan oder intramuskular injiziert, dann haben sie eine Reizung an der Einspritzstelle zur Folge, so dass die orale oder rektale Verabreichung gegenüber der subkutanten oder intramuskularen Injektion bevorzugt wird. Ferner sind diese Verbindungen dann wirksam, wenn sie oral oder rektal verabreicht werden. Bei einer klinischen Verwendung dieser Verbindungen schwankt die empfohlene Dosierung zwischen 20 und 100 mg des Wirkstoffs, und zwar 1 - 4 Mal pro Tag. Zur Herstellung von Tabletten, Kapseln, Elixieren, Suppositorien oder anderen Dosierungsformen mit geeigneten Trägern sollte die Formulierung vorzugsweise 20 - 100 mg des Wirkstoffs pro Dosierungseinheit enthalten.

Es wurde gefunden, dass 5-Butylpicolinsäure eine starke Aktivität zur Inhibierung der Dopamin-β-hydroxylase besitzt.

- 3 -

Diese Verbindung war als Antibiotikum bekannt, das Fusarsäure genannt wird. Dopamin- $\beta$ -hydroxylase ist eines der Enzyme, das bei der Biosynthese von Norepinephrin mitwirkt. 5-Butylpicolinsäure vermag in erheblicher Weise den Epinephringehalt in den verschiedenen Geweben, beispielsweise im Herzmuskel sowie in den Nebennierendrüsen, zu reduzieren. Wenn auch die Abnahme an Epinephrin im Hirn nur gering ist, so zeigt diese Verbindung dennoch auch eine schwache sedative Wirkung.

Die Inhibierung der  $\beta$ -Hydroxylierung von Dopamin kann eine Akkumulierung von Dopamin erzeugen, welche die Symptome der Parkinson'schen Krankheit vermindern kann, beispielsweise ein Zittern, eine Steifheit oder dergleichen. Es wurde ferner festgestellt, dass diese Verbindung eine stark hypotensive Wirkung besitzt. Gegenwärtig wird L-DOPA (3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-L-alanin) zur Behandlung der Parkinson'schen Krankheit verwendet. Nachdem diese Verbindung von den Gehirnzellen aufgenommen worden ist, wird sie in Dopamin umgewandelt, welches die therapeutische Wirkung ausübt. Jedoch wird ein Teil des auf diese Weise gebildeten Dopamins durch Dopamin- $\beta$ -hydroxylase oxydiert, worauf das auf diese Weise gebildete Norepinephrin den Blutdruck erhöht. Fusarsäure (5-Butylpicolinsäure), welche die Dopamin- $\beta$ -hydroxylase inhibiert, kann die hypertensive Wirkung von L-DOPA unterdrücken und vermag ferner die Dosis an L-DOPA zu reduzieren, die zur Behandlung der Parkinson'schen Krankheit verwendet wird. Es wurden bereits zwei Fälle von Parkinson'scher Krankheit durch Fusarsäure behandelt, ohne dass dabei toxische Anzeichen festgestellt wurden (3 x 50 mg-Tabletten pro Tag oral und eine 250 mg-Tablette aus L-DOPA, 3 x pro Tag, oder zwei 250 mg-Tabletten aus L-DOPA, 3 x pro Tag). Die Erhöhung des Blutdrucks, die während der Verabreichung von L-DOPA allein auftritt, wird dann nicht beobachtet, wenn Fusarsäure mit L-DOPA gleichzeitig verabreicht

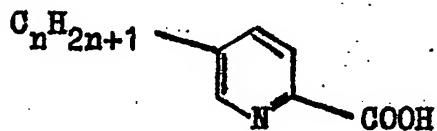
wird. Darüber hinaus kann die effektive Dosis von L-DOPA auf 0,75 g oder 1,25 g pro Tag reduziert werden). Es wurde ferner festgestellt, dass Fusarsäure allein die Symptome der Parkinson'schen Krankheit, wie beispielsweise ein Zittern und ein Steifwerden, lindert. Erfahrungsgemäß werden neue therapeutische Präparate zur Verfügung gestellt, die 5-Butylpicolinsäure oder ihre Salze als therapeutische Wirkstoffe gegenüber der Parkinson'schen Krankheit enthalten. Die LD<sub>50</sub> dieser Verbindung gegenüber Mäusen beträgt 100 mg/kg bei einer intravenösen Injektion sowie 80 mg/kg bei einer intraperitonealen Injektion. Die tägliche intramuskulare Injektion oder die orale Verabreichung von 40 mg/kg, 20 mg/kg oder 10 mg/kg verursacht keine toxischen Wirkungen in Hunden, mit Ausnahme, dass sich einige Hunde bei einer oralen Verabreichung übergeben. Die letale Dosis wird anhand von Toxizitätsuntersuchungen unter Verwendung dieser Verbindung ermittelt. Der Tod ist darauf zurückzuführen, dass der Blutdruck vermindert wird, es treten jedoch keine anderen biologischen Aktivitäten auf. Das Calciumsalz dieser Verbindung zeigt die gleiche Wirkung. Die LD<sub>50</sub> des Calciumsalzes beträgt 125 mg/kg, und zwar sowohl bei einer intraperitonealen als auch bei einer intramuskulären Injektion. Die orale Verabreichung des Calciumsalzes liefert die gleiche Wirkung, wobei an die Hunde das Calciumsalz verabreicht werden kann, ohne dass dabei ein Erbrechen auftritt.

Bisher konnte keine therapeutische Wirkung von 5-Butylpicolinsäure und ihren Homologen auf die Parkinson'sche Krankheit festgestellt werden. Diese Erkenntnis wurde erfahrungsgemäß zum ersten Mal gewonnen. Die Herstellung dieser Verbindungen durch chemische Synthese, ihre Wirkungen auf die Dopamin-β-hydroxylase sowie auf den Blutdruck werden untersucht. Dopamin-β-hydroxylase wird aus dem Nebennierenmark von Rindern

- 5 -

hergestellt. Die Nebennieren werden in einem 0,02m-Phosphatpuffer mit einem pH von 6,5, der Rohrzucker in einer Menge von 8,5 % enthält, homogenisiert. Das Verhältnis von dem Puffer zu den Nebennieren beträgt 10:1, bezogen auf das Gewicht. Die homogenisierte Lösung wird bei 700 g während einer Zeitspanne von 10 Minuten zentrifugiert, worauf die überstehende Flüssigkeit 1 Stunde bei 10 000 g zentrifugiert wird. Der Niederschlag wird gesammelt und in 0,02m-Phosphatpuffer mit einem pH von 6,5, der Rohrzucker in einer Menge von 8,5 % enthält, suspendiert. Das Gewicht des verwendeten Puffers ist das gleiche wie das der Nebennieren, aus welchen das Enzym extrahiert wird. Diese Enzymlösung kann mehr als einige Monate in gefrorenem Zustand aufbewahrt werden, ohne dass dabei ein Aktivitätsverlust festgestellt wird. Im allgemeinen wird die Enzymlösung um das 35-fache mit einem 0,02m-Phosphatpuffer mit einem pH von 6,5 verdünnt, der Rohrzucker in einer Menge von 8,5 % enthält. 0,1 ml der verdünnten Lösung werden in die Reaktionsmischung der Enzylösung eingemengt. Diese Konzentration des Enzyms in der Reaktionsmischung reicht dazu aus, ein lineares Fortschreiten der Enzymreaktion während einer Zeitspanne von 30 Minuten zu bewirken. Die Reaktionsmischung für die Enzymreaktion besteht aus 1m-Kaliumphosphatpuffer mit einem pH von 6,5, in einer Menge von 0,2 ml, 1/10m-Ascorbinsäure in einer Menge von 0,1 ml, 2/100m-Fumarsäure in 0,2n-NaOH in einer Menge von 0,05 ml, 4 mg/ml Katalase in einer Menge von 0,05 ml, 1/10m-Tyramin in einer Menge von 0,1 ml, 1/10m-N-Äthylmaleimid in einer Menge von 0,1 ml, der Enzylösung in einer Menge von 0,1 ml, der Lösung des Testmaterials in einer Menge von 0,1 ml, wobei das Gesamtvolumen auf 1,0 ml unter Verwendung von destilliertem Wasser gebracht wird. Nachdem die Reaktion unter Schütteln bei 37°C während einer Zeitspanne von 25 Minuten durchgeführt worden ist, werden 0,2 ml einer 50 %igen

Trichloressigsäurelösung zugesetzt, um die Reaktion zu beenden. Dann wird die Mischung durch eine Kolonne (Länge 5 cm und Durchmesser 0,6 cm), gefüllt mit einem Sulfonsäureharz (Amberlite IR-CG-120) in der H-Form, geschickt. 10 ml destilliertes Wasser werden dann durch die Kolonne geschickt, worauf das Reaktionsprodukt (Octopamin), welches an dem Harz adsorbiert ist, mit 3,0 ml einer 4n-NH<sub>4</sub>OH-Lösung eluiert wird. Das Reaktionsprodukt in dem Eluat wird durch Zugabe von 0,3 ml einer 2,0 %igen Natriumperjodatlösung zu p-Hydroxybenzaldehyd oxydiert, worauf nach 6 Minuten 0,3 ml einer 10 %igen Natriummetabisulfatlösung zugesetzt werden. Die optische Dichte bei 330 m $\mu$  wird bestimmt. Die untersuchten Homologen können durch die Formel



wiedergegeben werden, worin C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub> eine geradkettige Kohlenwasserstoffkette bedeutet. Die Konzentrationen der Homologen für eine 50 %ige Inhibition von Dopamin-β-hydroxylase sind wie folgt:

$$\begin{aligned} n &= 0 \quad 3,5 \times 10^{-6} \text{m}; \quad n = 1 \quad 5,0 \times 10^{-6} \text{m}; \quad n = 2 \quad 2,2 \times 10^{-6} \text{m}; \\ n &= 3 \quad 3,0 \times 10^{-7} \text{m}; \quad n = 4 \quad 7,5 \times 10^{-8} \text{m}; \quad n = 5 \quad 5,0 \times 10^{-8} \text{m}; \\ n &= 6 \quad 1,3 \times 10^{-7} \text{m}; \quad n = 7 \quad 2,3 \times 10^{-7} \text{m}; \quad n = 8 \quad 6,8 \times 10^{-7} \text{m}; \\ n &= 9 \quad 2,3 \times 10^{-6} \text{m}. \end{aligned}$$

Die Toxizitäten dieser Verbindungen, ausgedrückt als intraperitoneale LD<sub>50</sub>-Werte (mg/kg Körpergewicht) in Mäusen, sind wie folgt:

n = 0 360; n = 1 175; n = 2 125; n = 3 120; n = 4 80;  
n = 5 70; n = 6 85; n = 7 45; n = 8 62; n = 9 75.

Wie vorstehend erwähnt, beruht die vorliegende Erfindung auf der Erkenntnis, dass von den 5-Alkylpicolinsäuren 5-Butyl- und 5-Pentylpicolinsäure am stärksten die Dopamin- $\beta$ -hydroxylase zu inhibieren vermögen. 5-Pentylpicolinsäure wurde näher hinsichtlich der Wirkung auf Norepinephrin und Dopamin im Hirn, im Herz sowie in der Nebennierenrinde untersucht. Dabei wird festgestellt, dass die gleichen Toxizitäten und praktisch die gleichen Wirkungen wie bei 5-Butylpicolinsäure auftreten.

Neue therapeutische Präparate, welche 5-Butylpicolinsäure, 5-Pentylpicolinsäure oder ihre Salze enthalten, werden durch die vorliegende Erfindung zur Verfügung gestellt.

Die folgenden Beispiele zeigen, wie die erfindungsgemäßen aktiven Verbindungen hergestellt werden können. Ausserdem zeigen diese Beispiele die Herstellung typischer oral und rektal zu verabreichender Formulierungen der Wirkstoffe, wobei jedoch darauf hinzuweisen ist, dass diese Beispiele die Erfindung nicht beschränken sollen.

#### Beispiel 1

Eine gerührte Mischung aus 6,0 g 5-Butyl-2-picolin, 50 ml Pyridin und 7,3 g Selendioxyd wird während einer Zeitspanne von 3,5 Stunden am Rückfluss gehalten, geklärt und im Vakuum eingedampft, worauf der Rückstand in 20 ml Wasser aufgenommen wird. Nach einer Entfärbung mit Aktivkohle wird die Lösung konzentriert, mit Äthylacetat extrahiert, worauf der Extrakt über 50 g Silikagel mit Äthylacetat chromatographiert wird. Dabei erhält man 3,0 g 5-Butylpicolinsäure (Fusarsäure) mit einem Schmelzpunkt von 99 - 100°C nach einer Umkristallisation aus Äthylacetat/Hexan.

- 8 -

Beispiel 2

Ähnlich der in Beispiel 1 beschriebenen Methode werden 5,0 g 5-Pentyl-2-picolin mit 6,1 g Selendioxyd in Pyridin oxydiert, worauf das Produkt aus Isopropyläther umkristallisiert wird. Dabei erhält man 3,3 g 5-Pentylpicolinsäure, die bei 104 - 105°C schmilzt.

Beispiel 3

150 mg 5-Butylpicolinsäure werden in 3 ml Wasser bei 50°C gelöst, worauf die heiße Lösung mit 100 mg Calciumchlorid in 1 ml Wasser behandelt wird. Dann wird der pH auf 6,8 unter Verwendung einer 3 %igen wässrigen Ammoniaklösung eingestellt. Dabei fallen 160 mg des Calciumsalzes in Form von feinen Nadeln aus.

Beispiel 4

Eine Lösung von 150 mg 5-Pentylpicolinsäure in 3 ml Wasser und 0,5 ml Methanol wird mit einer 10 %igen wässrigen Calciumchloridlösung behandelt und auf einen pH von 6,8 unter Verwendung von verdünntem Ammoniakwasser gebracht. Dabei fallen 170 mg des Calciumsalzes aus.

Beispiel 5 - Tabletten

Es wird eine Granulierung aus

Lactose	68 Teile
Stärke	32 Teile
Wasser	eine ausreichende Menge

hergestellt. Die Granulierung wird getrocknet und gesiebt.

- 9 -

	g
5-Butylpicolinsäure	50
Lactosegranulierung	197,5
Magnesiumstearat	2,5

werden gründlich miteinander vermischt und zu Tabletten verpresst, die 250 mg wiegen und 50 mg der Säure enthalten.

#### Beispiel 6 - Kapseln

Es wird eine Mischung hergestellt, die gleiche Teile, bezogen auf das Gewicht, an 5-Pentylpicolinsäure und Lactose enthält. Die Mischung wird dann in einer Menge von 100 mg pro Kapsel in klare Gelatine-Standardkapseln gefüllt. Nach einem Verschliessen werden die Kapseln vorzugsweise mit Talk oder mit Maisstärke bestäubt. Die erhaltenen Kapseln enthalten 50 mg der Säure pro Dosierungseinheit.

#### Beispiel 7 - Suppositorien

Eine Lösung wird in der Weise hergestellt, dass folgende Bestandteile auf ungefähr 40°C erhitzt werden:

	g
Calcium-5-butylpicolinat	5
Polyäthylenglykol (durchschnittliches Molekulargewicht 600)	17
Polyäthylenglykol (durchschnittliches Molekulargewicht 1000)	33

Die Lösung wird mit

	g
Sorbitanmonooleat	2,7
Polyoxyäthylensorbitanmonooleat	2,7
hydriertem Kokosnussöl (geschmolzen)	233,0
Wasser	1,6

- 10 -

vermischt. Die Mischung wird in Formen gegossen, wobei Suppositorien erhalten werden, die 3 g wiegen und 50 mg des Calciumsalzes enthalten.

Beispiel 8 - Elixier

Mischung 5 mg/ml. Eine Trägerlösung wird hergestellt, indem folgende Bestandteile erhitzt werden:

	g
Natriumcarboxymethylzellulose	7
Sorbitlösung (H.F.)	775
Methylparaben	1
Wasser	324

Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur werden

	g
Himbeergeschmacksstoff	25
zugesetzt, worauf der Träger mit	
Calcium-5-butylicolinat	5
Polyoxyäthylensorbitanmonooleat	0,5

vermischt wird. Die Mischung wird in einer Homogenisierungsvorrichtung homogenisiert, wobei ein Elixier erhalten wird, das 5 mg/ml des Calciumsalzes enthält. Eine Dosierungseinheit von 15 ml (1 Löffel) enthält daher 75 mg des Calciumsalzes.

Es ist darauf hinzuweisen, dass in den vorstehenden Beispielen 5 - 8 5-Butylicolinsäure, 5-Pentylpicolinsäure oder ihre Cal-

- 11 -

ciumsalze gegenseitig als Wirkstoffe ersetzt werden können.  
Ferner kann die Menge des Wirkstoffs in geeigneter Weise innerhalb eines Bereiches von 20 - 100 mg pro Dosierungseinheit variiert werden.

- 12 -

Patentansprüche

=====

1. Therapeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Wirkstoff zur Inhibierung der Dopamin- $\beta$ -hydroxylase 5-Butylpicolinsäure oder ihre Salze in einem üblichen Träger enthält, wobei diese Verbindung in einer Menge von ungefähr 20 bis 100 mg pro Dosierungseinheit der Zubereitung vorliegt.
2. Therapeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, dass sie als Wirkstoff zur Inhibierung der Dopamin- $\beta$ -hydroxylase 5-Pentylpicolinsäure oder ihre Salze in einem üblichen Träger enthält, wobei diese Verbindung in einer Menge von ungefähr 20 - 100 mg pro Dosierungseinheit der Zubereitung vorliegt.
3. Therapeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger aus einem oral verabreichbaren Träger besteht.
4. Therapeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger aus einem rektal verabreichbaren Träger besteht.